

## Spezialisierte Blutgefäße: Verborgene Architekten des Knochenumbaus

### **Max-Planck Forscher entdecken dritten vaskulären Akteur des Knochenumbaus**

Im Laufe unseres Lebens werden unsere Knochen ständig umgebaut, um ihre Festigkeit zu erhalten, Verletzungen zu reparieren und sich an neue Belastungen anzupassen. Die Knochendynamik hängt von zwei Zelltypen ab, die eng mit dem Knochen verbunden sind: Osteoblasten, die für den Knochenaufbau verantwortlich sind, und Osteoklasten, die den Knochen abbauen. Wie die beiden Zelltypen in der sauerstoffarmen Umgebung des Knochens miteinander interagieren, war bisher nicht bekannt. Forscher des Max-Planck-Instituts für molekulare Biomedizin haben nun eine neue Art von Kapillaren entdeckt, die am Knochenumbau beteiligt sind: Kapillaren vom Typ-R. Sie stellen eine Gruppe physiologisch spezialisierter Blutgefäße dar, für die Erhaltung gesunder Knochen im Erwachsenenalter und insbesondere bei Alterungsprozessen von entscheidender Bedeutung sind.

Zuvor hatten Ralf Adams und seine Kollegen vom Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin so genannte H- und L-Kapillaren in Röhrenknochen entdeckt. Typ-H-Kapillaren befinden sich ausschließlich in der Wachstumsfuge des Knochens, während Typ-L-Kapillaren im Knocheninneren zu finden sind. Nun haben Forscher um Ralf Adams einen weiteren wichtigen Akteur im Skelettsystem der Maus entdeckt: Kapillaren vom Typ-R, die nicht nur für den Knochenumbau im Erwachsenenalter, sondern auch während des Alterns von entscheidender Bedeutung sind.

Vishal Mohanakrishnan, Doktorand und Erstautor der aktuellen Studie, erklärt die besonderen Eigenschaften des neu entdeckten Kapillartyps: „Kapillaren vom Typ-R sind einzigartige Gefäßstrukturen, die im Erwachsenenalter entstehen und sich am trabekulären Knochen befinden. Typ-R-Kapillaren können nicht als passive Kanäle betrachtet werden, durch die nur das Blut fließt: „Typ-R-Kapillaren kommunizieren mit den beiden wichtigsten Zelltypen im Knochen, den Osteoblasten, die Knochen aufbauen, und den Osteoklasten, die für den Knochenabbau verantwortlich sind, um den normalen Knochenumbau einzuleiten“, so Mohanakrishnan weiter. Die Forscher konnten zeigen, dass diese Typ-R-Kapillaren zur Sauerstoffversorgung hypoxischer Regionen beitragen, die für das Überleben und die Funktion der Osteoblasten und Osteoklasten notwendig sind. „Die Typ-R-Kapillaren sind also entscheidend für das Gleichgewicht zwischen Knochenbildung und -abbau“, sagt Mohanakrishnan.

Die Forscher konnten durch Immunfärbungen an speziell präparierten Knochenschnitten nachweisen, dass diese neu entdeckten Kapillaren neben den Osteoblasten und Osteoklasten, der dritte einzigartige und wesentliche Akteur beim Knochenumbau ist. Gabriele Bixel, Co-Autorin und Expertin für Knochenbildgebung mit Multiphotonenmikroskopie in der Forschungsgruppe von Ralf Adams, ergänzt: „Wir haben die SHG-Bildgebung eingesetzt, die hochauflösende Bilder von fibrillärem Kollagen in verschiedenen Geweben liefert. Die Stärke der SHG-Bildgebung liegt darin, dass sie ohne zusätzliche Immunfärbung auskommt. Durch die Kombination des SHG-Signals, das den Kollagenfasern des Knochens nachweist, mit der Immunfärbung für die verschiedenen Zelltypen konnten wir die enge räumliche Beziehung zwischen den Typ-R-Gefäßen und dem sich umbauenden trabekulären Knochen erkennen“.

In der aktuellen Studie zeigten die Forscher auch, dass die R-Kapillaren den Knochenumbau

während des gesamten Lebens unterstützen und dass ihre Anzahl in der Nähe des trabekulären Knochens abnimmt. „Diese Abnahme könnte mit dem Verlust an Knochenmasse zusammenhängen, der bei alternden Knochen auftritt“, sagt Mohanakrishnan. Der Kompaktknochen, der den äußeren Schaft des Röhrenknochens bildet, unterliegt zudem mit zunehmendem Alter erstaunlichen Veränderungen. Er wird dünner und entwickelt eine ausgeprägte kortikale Porosität, die die Knochenstabilität beeinträchtigt und die Anfälligkeit für Knochenbrüche erhöht. „Wir konnten zeigen, dass im alternden Kompaktknochen von Mäusen neue Kapillaren vom Typ-R entstehen, die den Umbauprozess aktiv unterstützen“, sagt Mohanakrishnan. Für ihn haben diese Ergebnisse auch Bedeutung für die Zukunft: „Künftige Therapieansätze könnten vermehrt die Gefäßgesundheit des Knochens berücksichtigen und so einen ganzheitlichen Ansatz bieten, um der Verschlechterung der Knochengesundheit im Alter und bei Osteoporose entgegenzuwirken.“

Ralf Adams, Direktor am Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin und korrespondierender Autor der Studie, erklärt: „Wir sind sehr daran interessiert, die spezialisierten Funktionen der verschiedenen Arten von Gefäßendothelzellen im Knochen zu verstehen. Unsere jüngste Entdeckung unterstreicht die Bedeutung spezialisierter Blutgefäße im Knochen für die Unterstützung des Knochenumbauprozesses im erwachsenen und alternden Körper“.

Das Verständnis der Bildung und Aufrechterhaltung von Typ-R-Gefäßen im sich entwickelnden und alternden Knochen ist entscheidend für die Erhaltung gesunder und stabiler Knochen. Es ist wichtig, die Rolle dieser spezialisierten Gefäße bei der Knochenheilung nach Frakturen oder bei Osteoporose zu verstehen, um verbesserte Strategien für die Knochenregeneration oder -erhaltung zu entwickeln.

Die interdisziplinäre Studie von Ralf H. Adams und seinem Team am Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin wurde in Zusammenarbeit mit einem internationalen Forscherteam durchgeführt, darunter Kristy Red-Horse von der Stanford University (USA), Taija Mäkinen von der Universität Uppsala (Schweden) und Andrei S. Chagin vom Karolinska Institut (Schweden). Die Studie wurde in Nature Cell Biology veröffentlicht.

### **Originalpublikation:**

Specialized post-arterial capillaries facilitate adult bone remodeling  
Vishal Mohanakrishnan, Kishor K. Sivaraj, Hyun-Woo Jeong, Esther Bovay, Backialakshmi Dharmalingam, M. Gabriele Bixel, Van Vuong Dinh, Milena Petkova, Isidora Paredes Ugarte, Yi-Tong Kuo, Malarvizhi Gurusamy, Brian Raftrey, Nelson Tsz Long Chu, Soumyashree Das, Pamela E. Rios Coronado, Martin Stehling, Lars Sävendahl, Andrei S. Chagin, Taija Mäkinen, Kristy Red-Horse & Ralf H. Adams  
Nature Cell Biology, 26, 2020-2034 (2024)